

ORGANIZADO POR:

Evidenze

Casos clínicos:

C4NeF en la C3G



Dr. Gabriel Bernal Blanco |
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Declaración de conflictos de interés

- Ninguno relacionado con la empresa Sobi.
- He recibido honorarios por participar en reuniones científicas relacionadas con el sistema del complemento de la empresa Alexion.

CONFIDENCIAL

Objetivos de aprendizaje

Al final de esta sesión, serás capaz de:



Identificar una causa poco frecuente de C3G.



Estar atento a posible recurrencia precoz C3G en trasplante renal.



Saber que ya disponemos de tratamientos eficaces en riñón nativo y trasplantado.

Objetivos de aprendizaje

Al final de esta sesión, serás capaz de:



Identificar una causa poco frecuente de C3G.



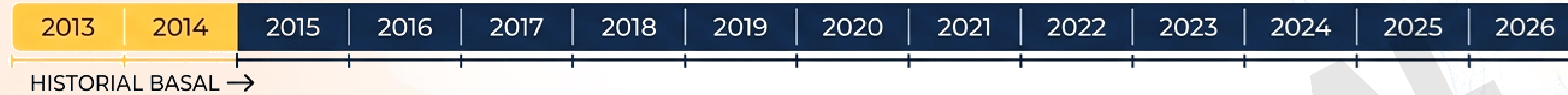
Estar atento a posible recurrencia precoz C3G en trasplante renal.



Saber que ya disponemos de tratamientos eficaces en riñón nativo y trasplantado.

Al final de esta sesión, ¿serás capaz de prevenir la recurrencia?

Presentación del caso



Perfil Demográfico y Familiar



Varón, 56 años. (Sin alergias medicamentosas, sin hábitos tóxicos).



Tía materna con **Enfermedad Renal Crónica** (en Diálisis Peritoneal).
Mujer, 3 hijos y 2 hermanos sanos.

Historial Oncológico y Quirúrgico



Carcinoma Folicular de Tiroides (T2N0M0, diagnosticado en 2000).
Curado mediante Iodo radioactivo y tiroidectomía total. ✓

Seguimiento activo por Endocrinología.
Apendicectomía previa.



APENDICECTOMÍA
PREVIA



Comorbilidades Basales

Hipertensión Arterial (diagnosticada en 2011). ⚠️
Dislipemia.

Ecocardiograma inicial normal (02-2016). ✓



HTA

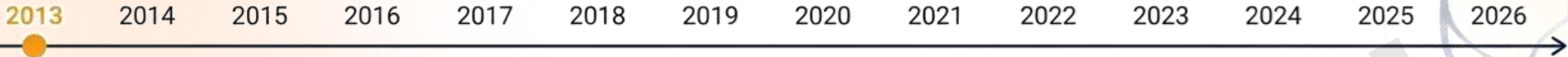


DISLIPEMIA



ECOCARDIOGRAMA
(02-2016): NORMAL

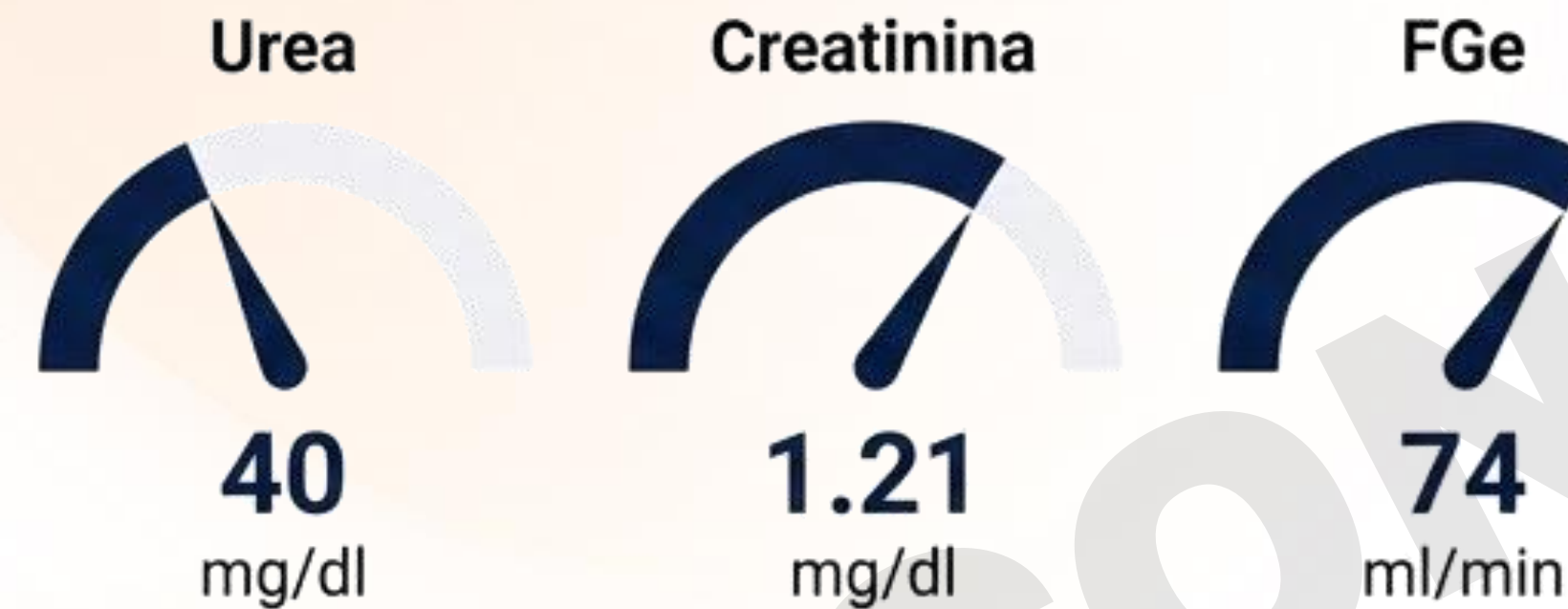
Presentación del caso



HISTORIAL BASAL →

Debut Clínico con Síndrome Nefrótico Severo y Consumo Aislado de C3

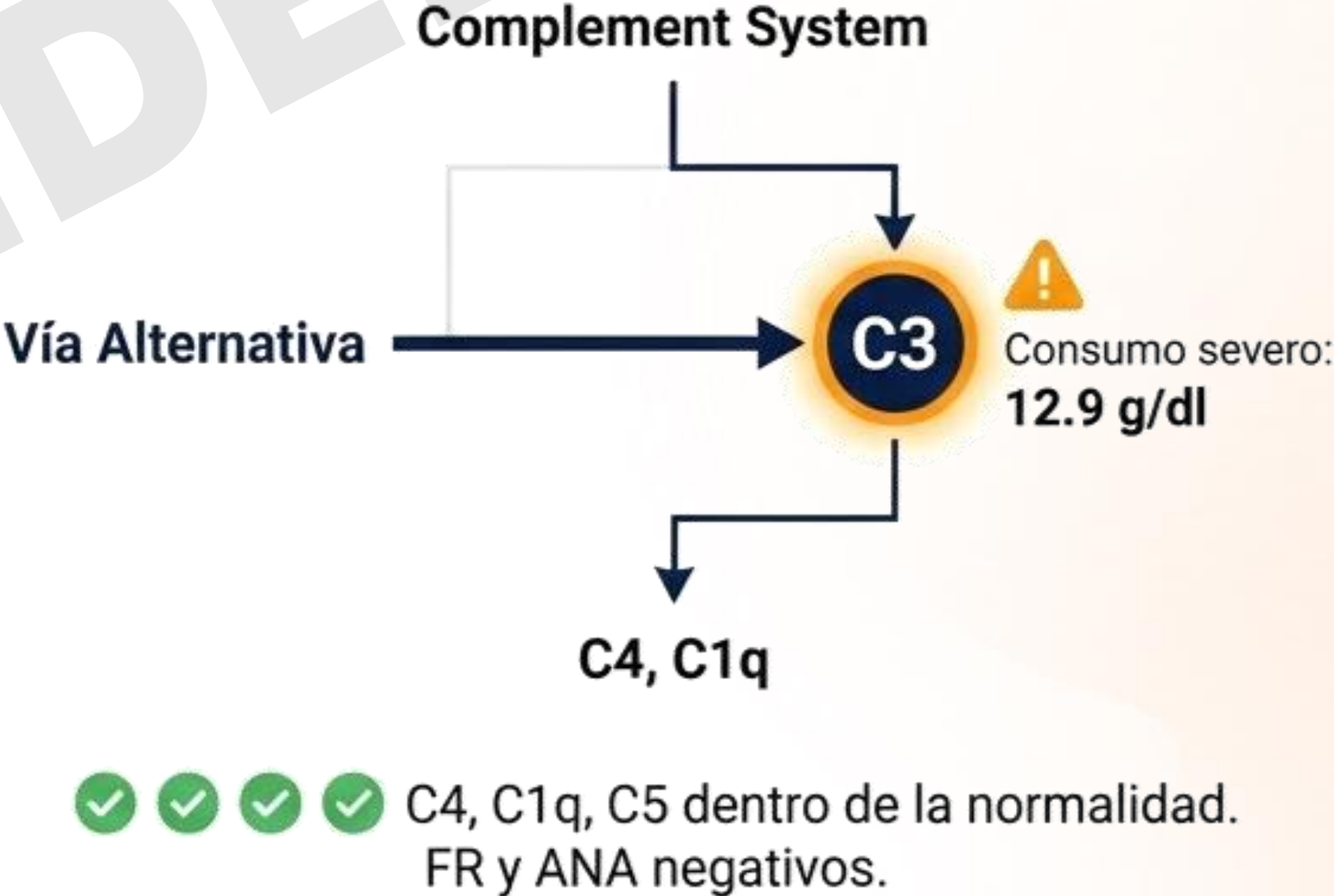
Marcadores de Laboratorio



Síndrome Nefrótico

Proteinuria masiva (8 g/24h) | Albúmina (2.8 g/dl) |
Proteínas Totales (4.8 g/dl) | Microhematuria presente.

Perfil Inmunológico



Análisis genético del complemento y detección de autoanticuerpos negativos.

Presentación del caso



Caracterización Histológica de la Enfermedad Nativa

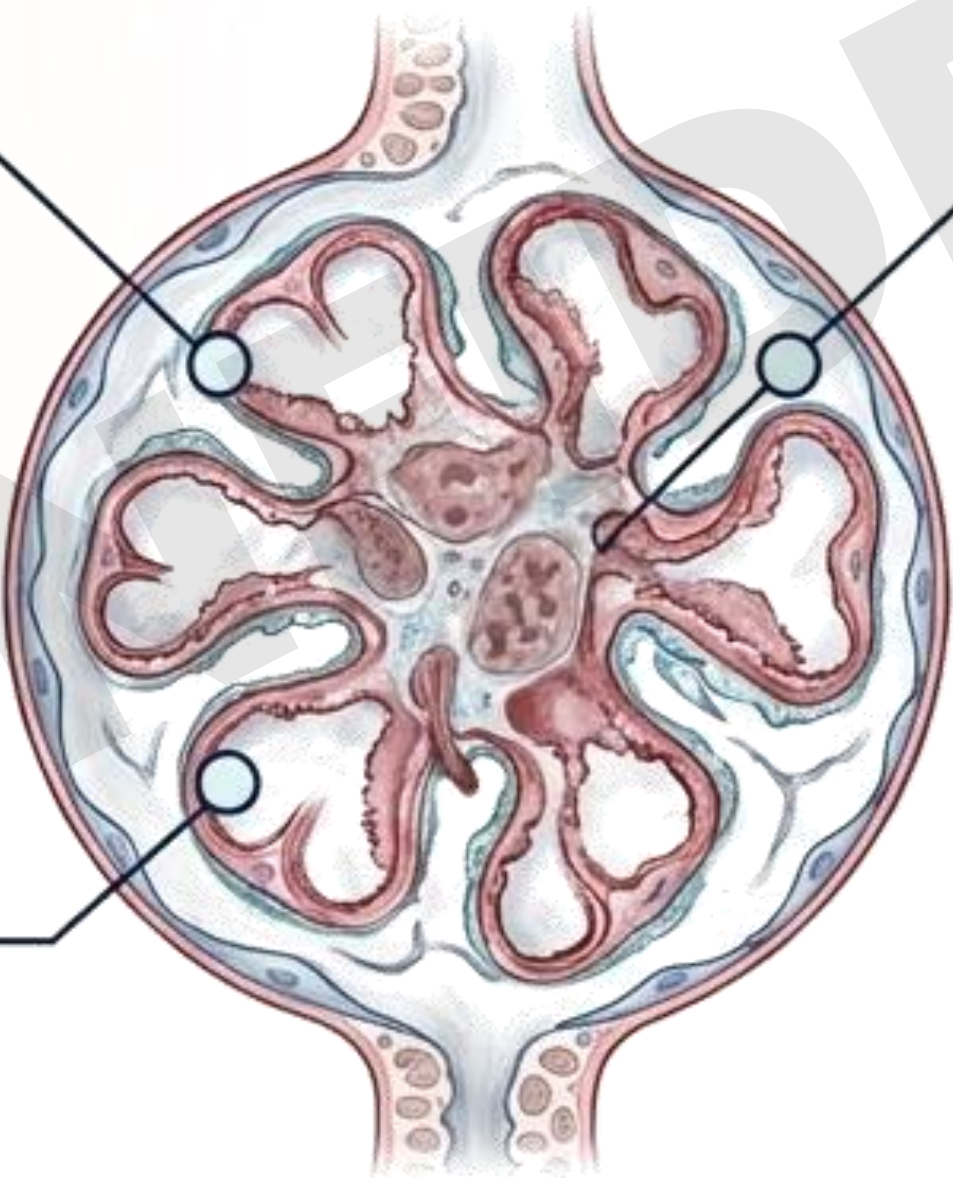
Tarjeta de Patología

Microscopía Óptica

36 glomérulos totales (3 con esclerosis global). Patrón membranoproliferativo evidente.

Microscopía Electrónica

Dobles contornos y rarefacciones (depósitos subendoteliales electrón-densos parcialmente reabsorbidos). Borramiento de pedicelos podocitarios.



Inmunofluorescencia (IFD)

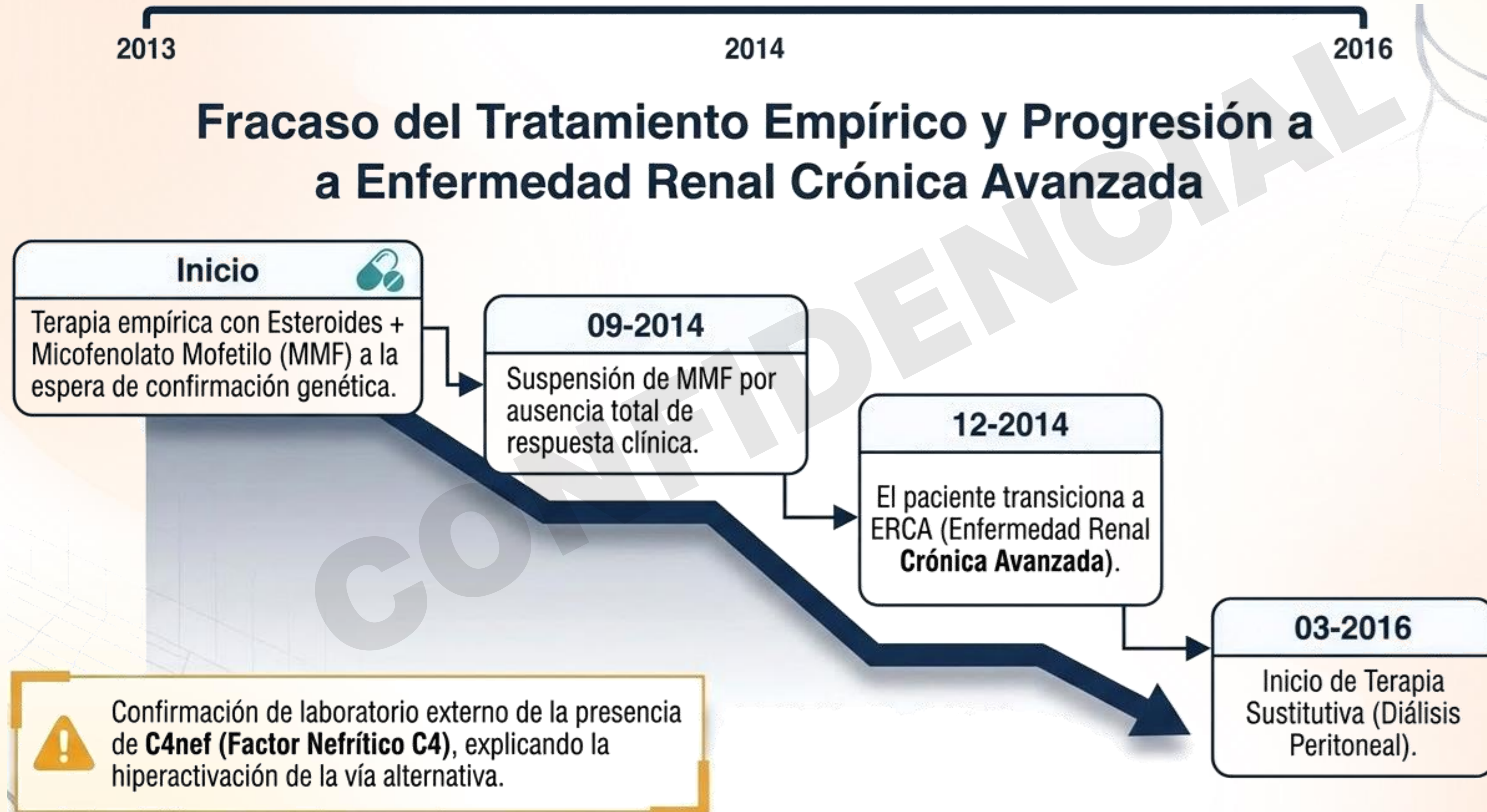
Depósito intenso de forma grumosa de C3 e IgG en capilares y mesangio. Depósitos menores de IgM y C1q.

Depósitos menores de IgM y C1q.

 Dudas iniciales entre GC3 y patrón Lupus-like limitado a riñón.

Juicio Clínico: Glomerulopatía C3 (Activación importante de vía alternativa, estudios bioquímicos y genéticos negativos).

Presentación del caso



Presentación del caso



Trasplante Renal con Protocolo Inmunosupresor Extendido

Datos del Injerto (10/2017)

Donante: 57 años, Muerte Encefálica por TCE.

Creatinina: 0.6 mg/dl

Isquemia Fría (TIF): 12h

KDPI: 51%

Receptor: cPRA 0%.

Protocolo Inmunosupresor Base

Prednisona

Tacrólimus

Micofenolato Mofetilo (MMF)


Eculizumab profiláctico

Implementado debido al alto riesgo de recidiva por C4nef.

Presentación del caso

Slide 1

Slide 2

2017

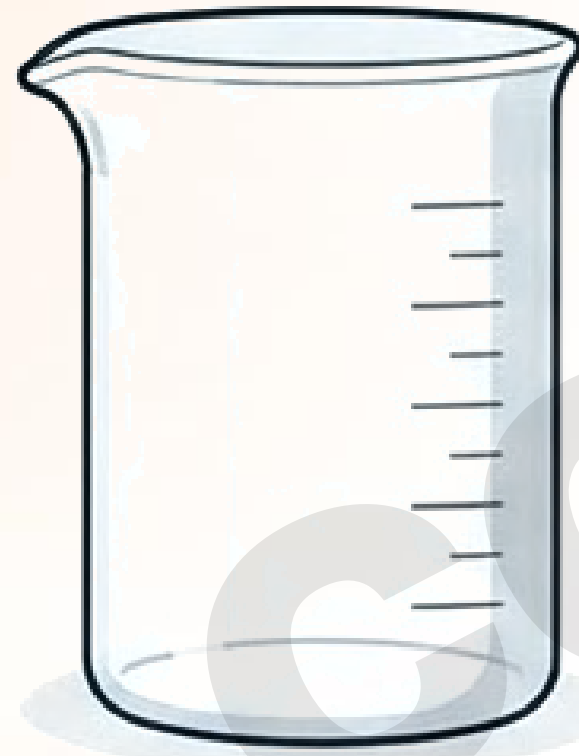
Slide 3

2014

Noviembre 2017 (1 mes post-TR)

Recidiva Histológica Temprana y Silente en el Injerto

El Cuadro Clínico



Ausencia de proteinuria significativa.
Función renal óptima.
Sin datos de rechazo.

Biopsia de Protocolo (11/2017)



Recidiva temprana de GC3.

Inmunofluorescencia: Depósito intenso granular glomerular exclusivo de C3 (2-3+/3+). (IgA, IgG, IgM, C1q negativos).

Microscopía Electrónica: Patrón mesangiocapilar con depósitos electrodensos ocasionales en mesangio y áreas paramesangiales.

Presentación del caso



Análisis Comparativo: Riñón Nativo frente a Biopsia de Protocolo del Injerto

	Riñón Nativo (Debut 2013)	Aloinjerto (Recidiva 11/2017)
1 <u>Expresión Clínica</u>	Síndrome Nefrótico Severo (8 g/24h).	Silente (Sin proteinuria). ✓
2 <u>Depósitos IFD</u>	C3 intenso + IgG grumoso (+ IgM/C1q menores).	C3 intenso granular exclusivo (2-3+). Resto negativo.
3 <u>Patrón Morfológico</u>	 Membranoproliferativo florido con dobles contornos y borramiento de pedicelos.	 Mesangiocapilar incipiente.

La morfología patológica y el depósito de C3 precedieron drásticamente a la expresión clínica en la recidiva del injerto, a pesar de la profilaxis.

Presentación del caso

2018

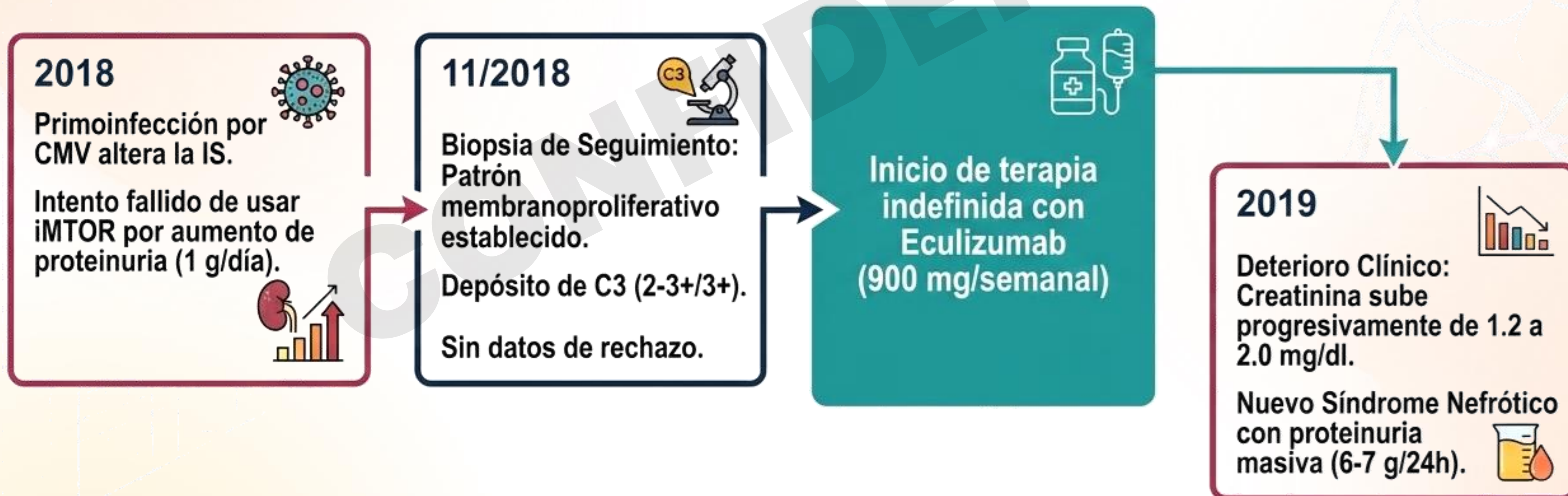
2019

2018 - 2019

2020

2021

Progresión del Daño y Bloqueo Terminal del Complemento



Presentación del caso

Marzo - Julio 2020

Colapso del Injerto por Recidiva y Rechazo Mixto

La Tormenta Perfecta (Biopsia 03/2020)



Confirmación de recidiva severa de GC3.

Sumado a: **Rechazo mixto: Celular (cetT IIA) + Rechazo Agudo Mediado por Anticuerpos no anti-HLA (RAMAC: Cd4+, g2, ptc1).**



Bolos de Metilprednisolona

Terapia de Rescate Agudo



+ Timoglobulina (425 mg)



+ Plasmaféresis (6 sesiones).

Desenlace (06/2020 - 07/2020)

Mala evolución clínica sostenida.

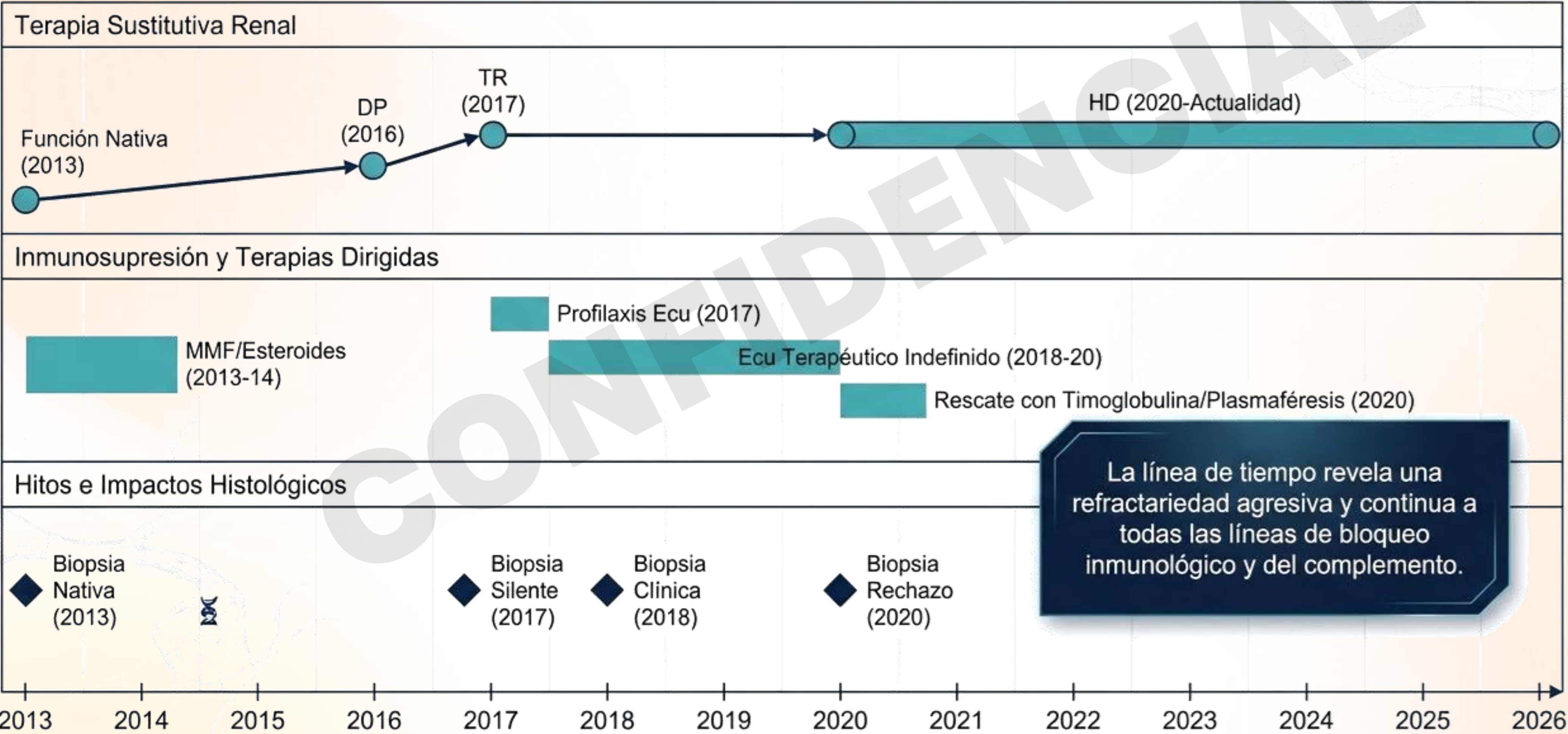
Suspensión de Eculizumab (Junio 2020).

Retorno definitivo a Hemodiálisis (Julio 2020).



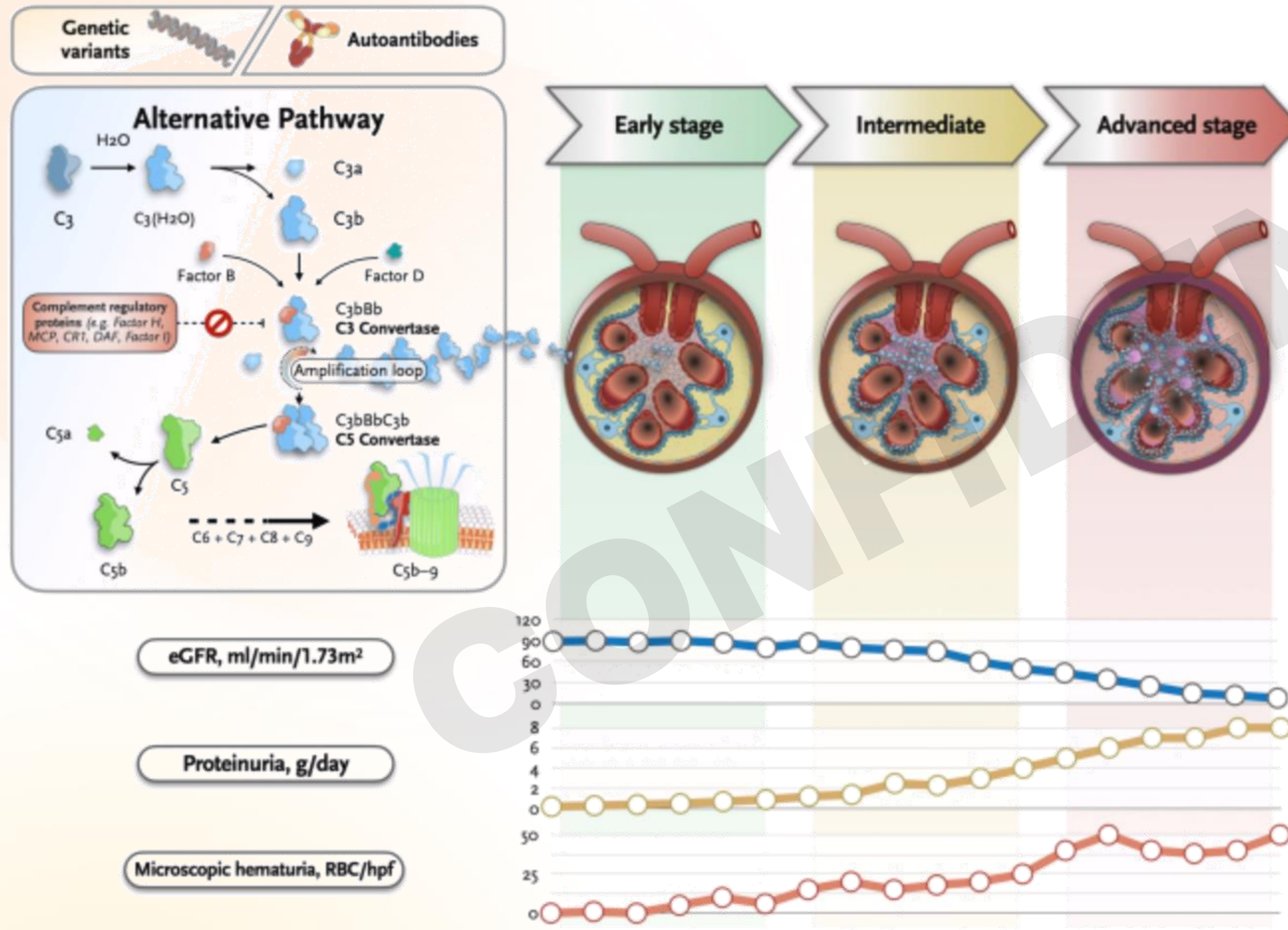
Abordaje terapéutico del caso

Trayectoria clínica global: 13 años de resistencia terapéutica



C3G

Recurrent C3G/primary IC-MPGN in Kidney Transplantation

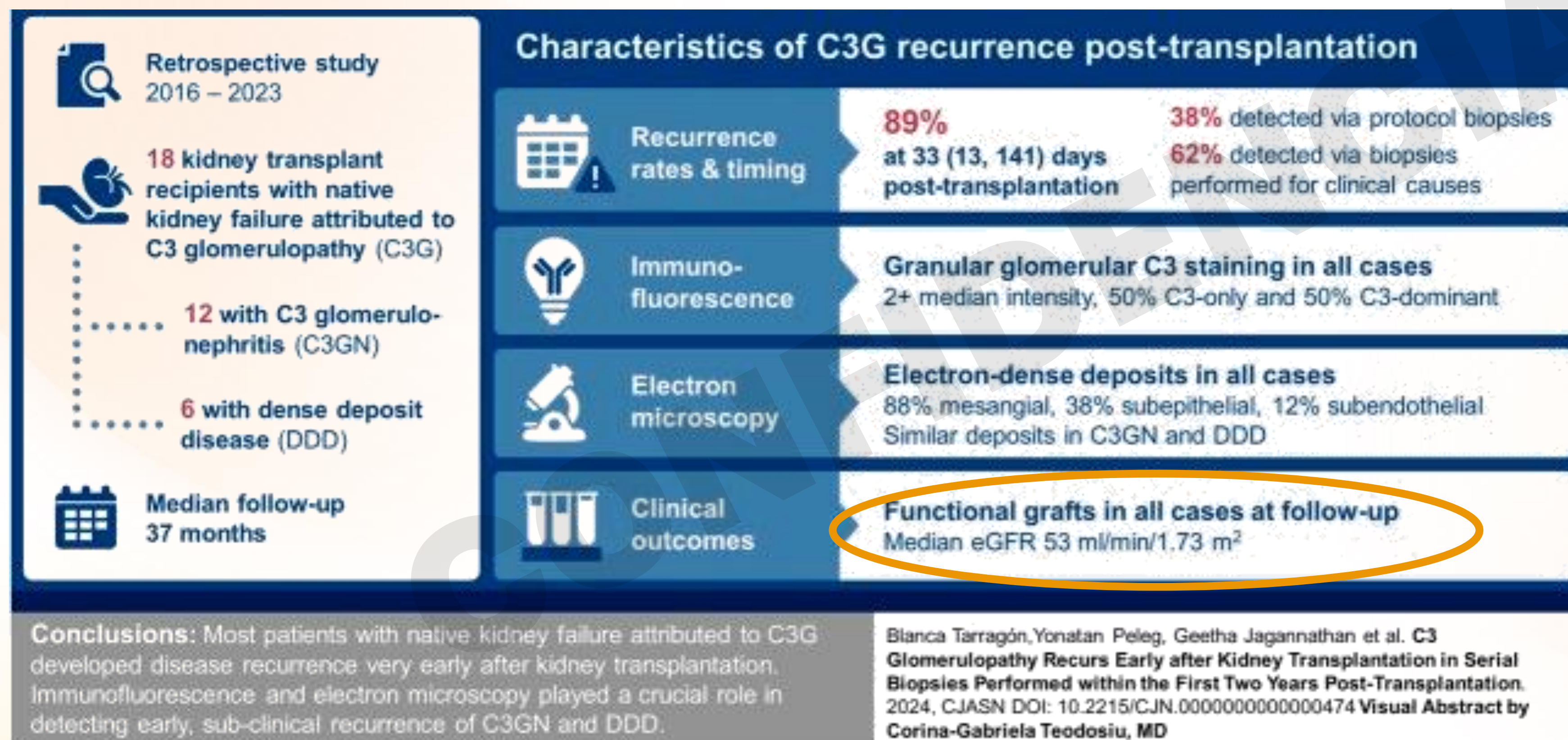


Se detectan autoanticuerpos adquiridos, incluidos factores nefríticos (Nef) como C3Nef, C5Nef, **C4Nef** y anti factor H en el 28% al 56% de los pacientes con C3G.

C4 NEF

Autoanticuerpo que se une y estabiliza la vía clásica C3 convertasa (C4b2a).

What are the clinical and histopathological features of C3 glomerulopathy recurring after kidney transplantation?



La desregulación persistente de la VA del complemento resulta en la recurrencia de la C3G en el 55% al 85% de los receptores de trasplante renal, entre los 14 y 28 meses tras el trasplante. La pérdida del injerto sucede en $\geq 50\%$ de los casos y ocurre en una mediana de 4 a 6 años después del trasplante.

Abordaje terapéutico

¿Es efectivo el eculizumab como tratamiento C3?

Table 1: Detailed characteristics of all patients with posttransplant C3 glomerulopathy (reference for serum C3 levels: 90–180 mg/dL).

Patient	Sex	Primary disease	Family history	Age at KTx	Donor type	Post-KTx Diagnosis	Age at post-KTx diagnosis	Time from KTx to diagnosis (months)	Biopsy indication	Endocapillary proliferation	Percentage of cellular and/or fibrocellular crescents	Interstitial inflammation	Percentage of sclerotic glomeruli	Interstitial fibrosis	Tubular atrophy	SCr at diagnosis (mg/dL)	Serum C3 at diagnosis (mg/dL)	SCr 1 year after diagnosis (mg/dL)	Time from diagnosis to last follow-up (months)	Treatment	Remission	Graft loss
1	F	C3G	None	38	Living	C3G	40	24	Graft dysfunction and hematuria	No	0	Yes	16.7	Mild	Mild	2.10	81	1.30	33	ECZ	CR	No
2	F	C3G	None	46	Living	C3G	49	28	Proteinuria and hematuria	No	14.3	Yes	0	None	None	1.60	89	1.36	32	ECZ	CR	No
3	F	C3G	KTx in aunt	21	Living	DDD	21	7	Proteinuria and hematuria	No	18.2	Yes	9.1	Mild	Mild	1.35	15	0.97	15	ECZ	NR	No
4	M	Unknown	None	36	Living	C3G	45	109	Graft dysfunction, proteinuria and hematuria	No	10	Yes	25	Mild	Mild	3.00	56	Graft loss	4	ECZ	NR	Yes
5	M	MPGN	None	25	Living	C3G	29	48	Proteinuria and hematuria	No	0	Yes	40	None	Mild	1.39	81	3.28	16	ECZ	NR	Yes
6	M	MPGN	None	25	Living	C3G	36	139	Graft dysfunction	No	0	No	20	Mild	Moderate	3.50	NA	Graft loss and re-KTx	97	None	NA	Yes
7	F	C3G	None	36	Deceased	C3GN	43	77	Graft dysfunction and proteinuria	Yes	3.2	Yes	12.9	Mild	Mild	1.80	NA	2.50	67	ECZ	NR	Yes
8	M	C3G	None	29	Living	C3G	29	1	Graft dysfunction	Yes	0	No	0	None	Mild	1.42	40	1.02	22	TPE, then ECZ	CR	No
9	M	MPGN	KTx in father	31	Living	C3G	31	3	Proteinuria	No	0	No	0	None	Mild	1.33	109	1.36	121	TPE with steroids	NR	Yes
10	F	C3G	None	45	Living	C3G	45	3	Graft dysfunction	No	0	Yes	0	None	None	1.90	66	NA	3	Steroids and ECZ	CR	No

C3GN: C3 glomerulonephritis; DDD: dense deposit disease; ECZ: eculizumab; F: female; M: male; MPGN: membranoproliferative glomerulonephritis; NA: not available; NR: no remission; SCr: serum creatinine; TPE: therapeutic plasma exchange.

Abordaje terapéutico: pegcetacoplán en recurrencia posTR de C3 e IC-MPGN

Diseño de los estudios NOBLE y VALIANT

	NOBLE	VALIANT
Fase del Ensayo	Fase 2	Fase 3
Cohorte Post-Trasplante	N=6	N=5
	Total N=11	
Criterios de Inclusión	eGFR ≥ 15 mL/min	eGFR ≥ 30 mL/min & Proteinuria ≥ 1 g/g
Duración del Tratamiento	≥ 24 semanas	≥ 26 semanas
Evaluación de Biopsia	Semanas 12 y 52	Semana 26

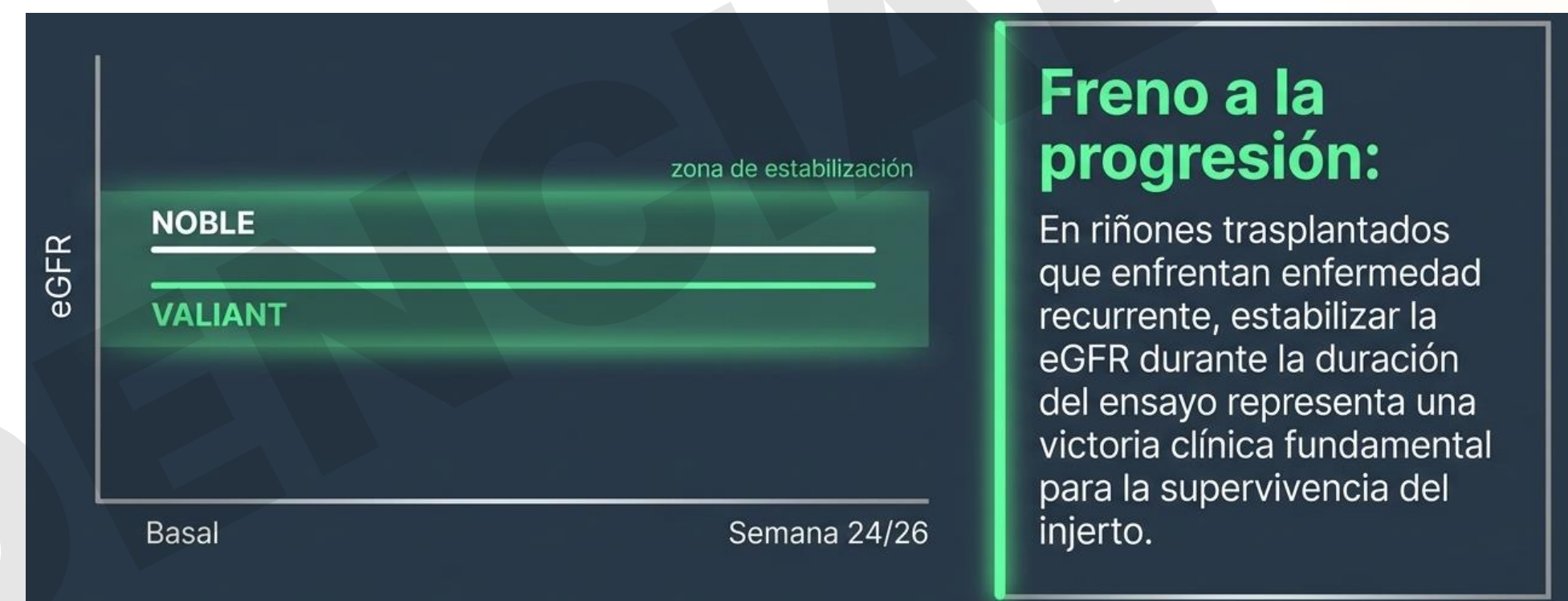
Importante: Todos los pacientes continuaron recibiendo su tratamiento inmunosupresor estándar optimizado.

Abordaje terapéutico: pegcetacoplán en recurrencia posTR de C3 e IM-MPGN

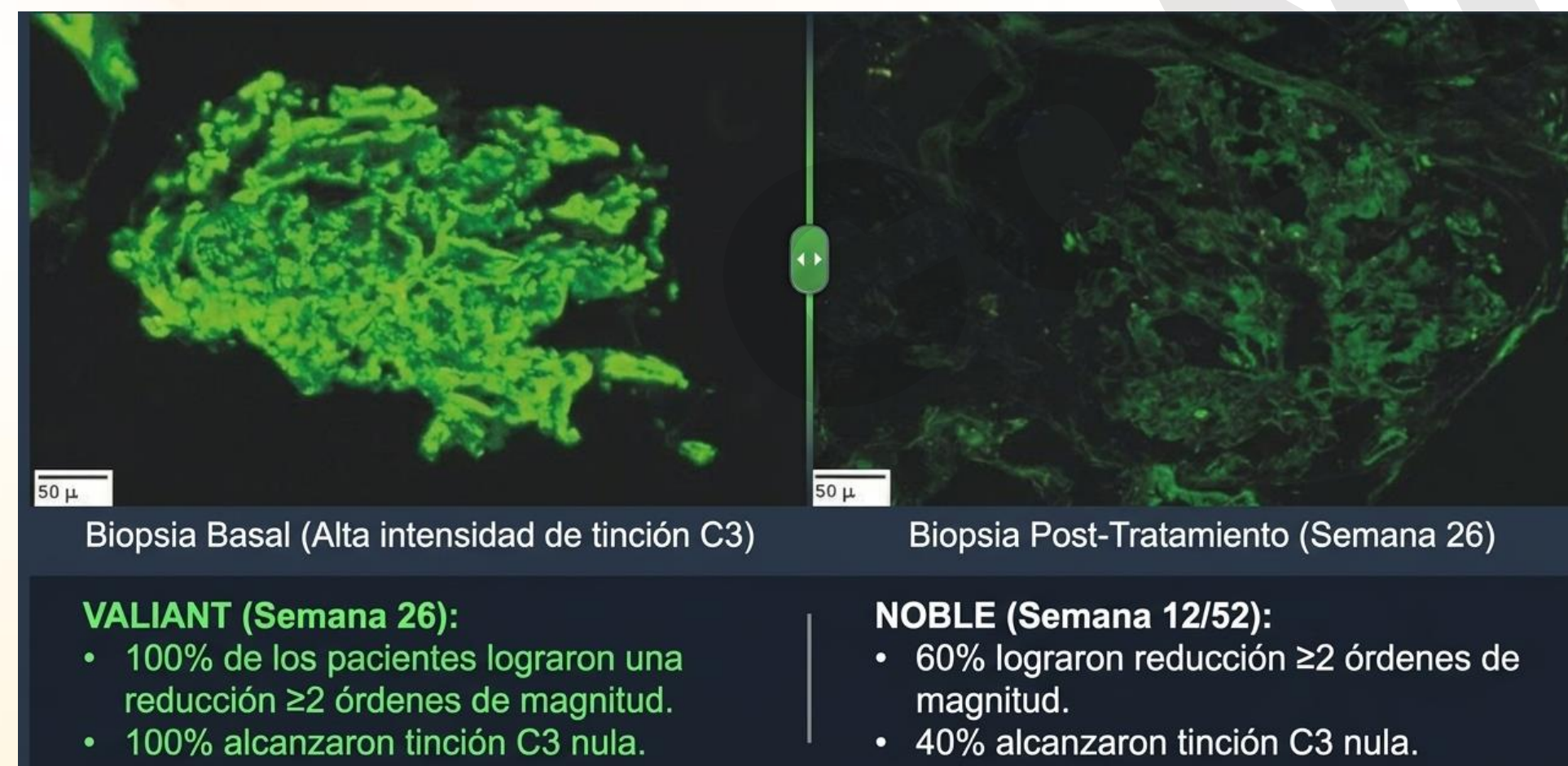
Pilar de eficacia I: reducción de la proteinuria



Pilar de eficacia II: estabilización de la función renal



Pilar de eficacia III: eliminación a nivel molecular



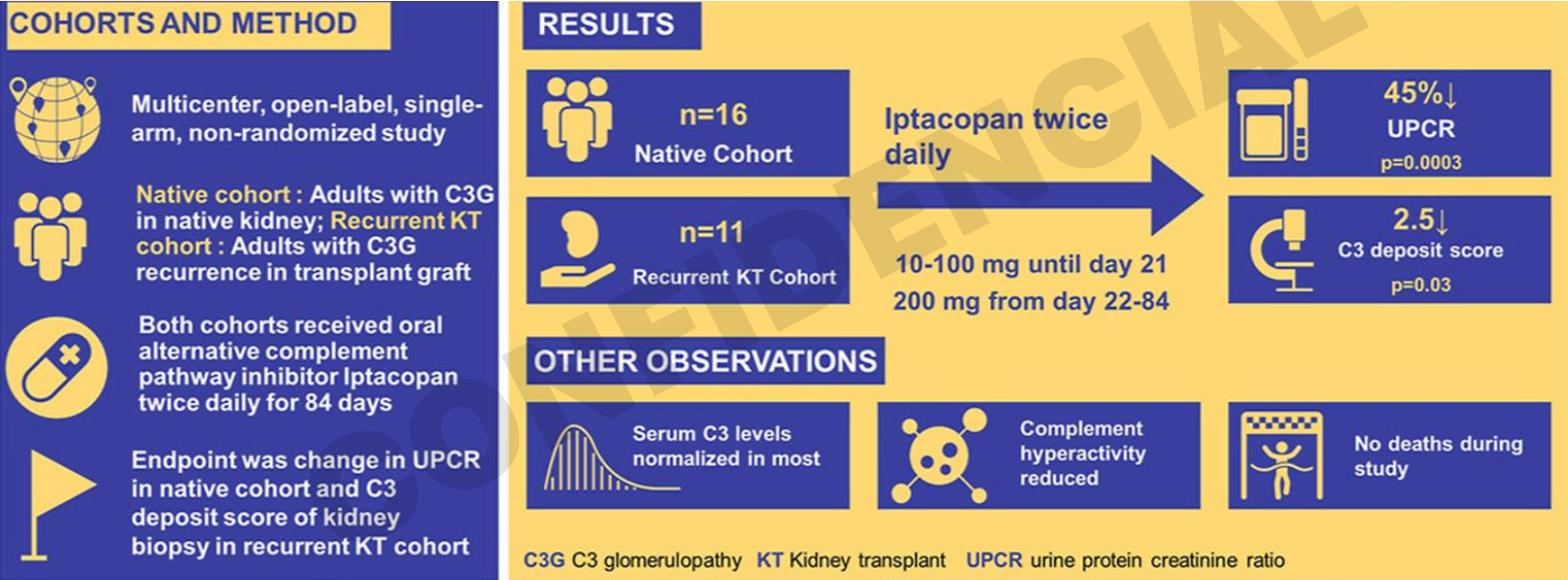
Matriz de preservación renal: síntesis de eficacia



Abordaje terapéutico: iptacopán



Efficacy and Safety of iptacopan in patients with C3 glomerulopathy



Conclusion Iptacopan resulted in statistically significant, clinically important reductions in UPCR and normalization of C3 levels in the native cohort and reduced C3 deposit scores in the recurrent KT cohort with favorable safety and tolerability.



Abordaje terapéutico: iptacopán

Iptacopan Treatment in Patients with C3 Glomerulopathy (C3G): 12-month Results from the Managed Access Program

Luigi Biancone,¹ Carla M. Nester,² Josep Miquel Blasco Pelicano,³ Teresa Caverio,⁴ Gianluigi Ardissino,⁵ Soudeh Ansari,⁶ Sviatlana Rizk,⁷ Roohi Chopra,⁸ Serge Smeets⁷

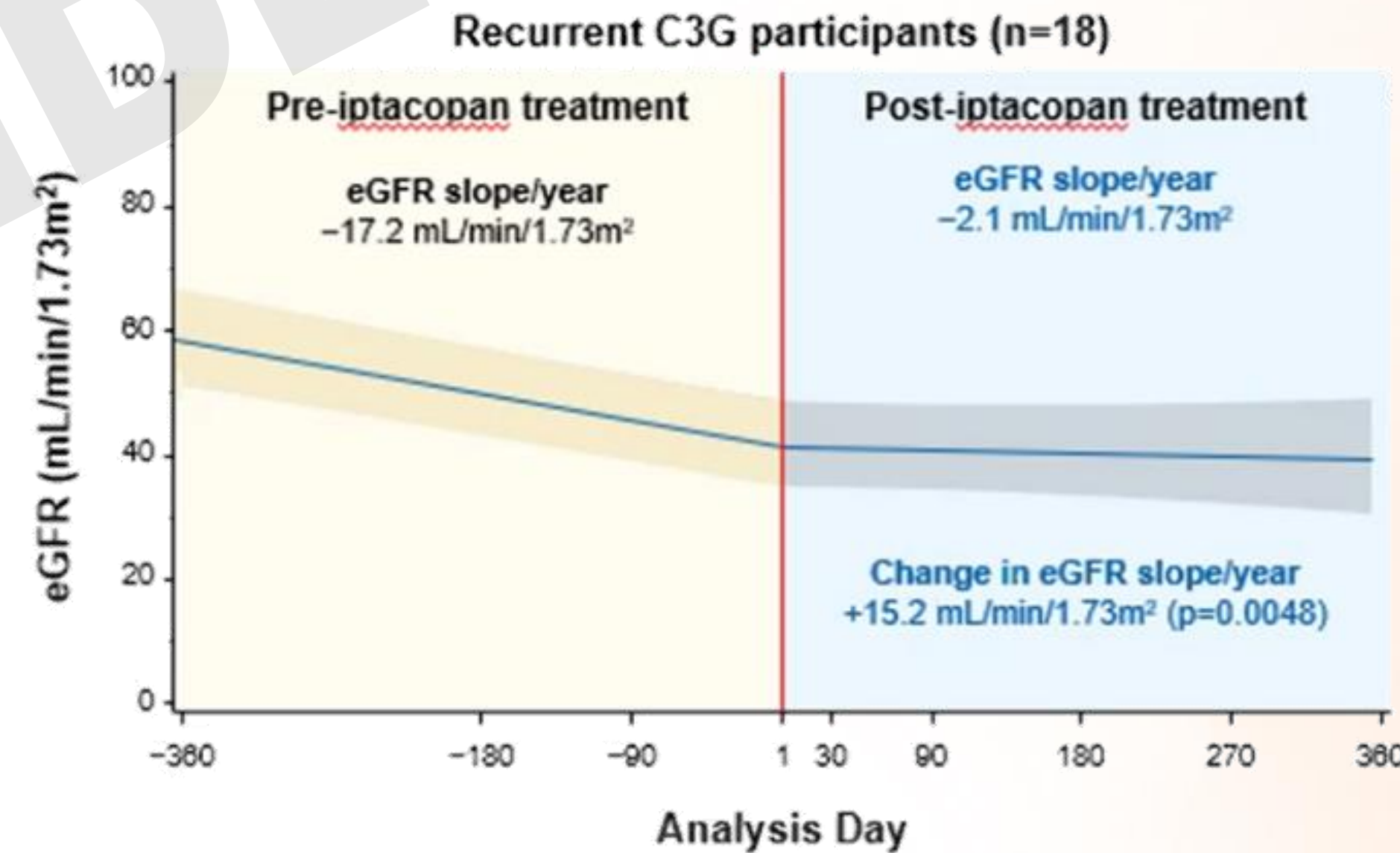
EL 12
EN FUTURO
Hospital Universitario
12 de Octubre

This study is sponsored by Novartis Pharma AG.
Poster presented at the ISN World Congress of Nephrology 2026 | 28–31 March 2026 | Yokohama, Japan.
Previously presented at the American Society of Nephrology (ASN) Kidney Week 2025 | 5–9 November 2025 | Houston, TX, USA.

Table 1. Patient demographics and baseline characteristics of patients included in eGFR slope analysis

Characteristic	Native C3G included in eGFR slope analysis N=36	Recurrent C3G included in eGFR slope analysis N=18
Age, years^a		
Mean (SD)	34.0 (16.54)	34.6 (13.03)
Sex, n (%)		
Male	15 (41.7)	13 (72.2)
Female	21 (58.3)	5 (27.8)
Race, n (%)^b		
African American	1 (2.8)	0
Asian/Pacific Islander	0	0
Caucasian	28 (77.8)	13 (72.2)
Hispanic/Latino	3 (8.3)	1 (5.6)
Other	0	3 (16.7)
Missing	4 (11.1)	1 (5.6)
eGFR, mL/min/1.73m²		
Mean (SD)	70.95 (37.81)	42.61 (14.85)

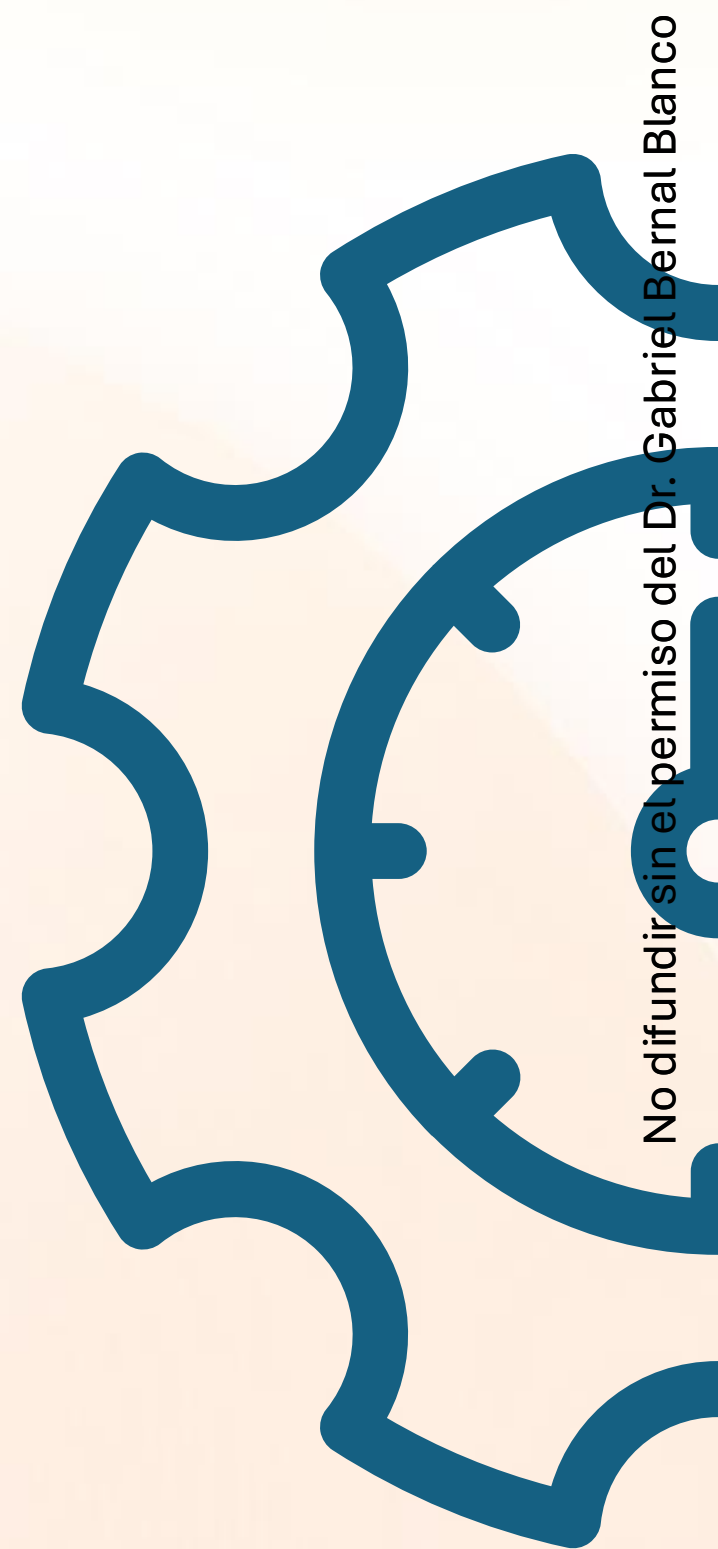
Figure 2. eGFR slope analysis in patients with recurrent C3G



Pregunta 1 de recurrencia C3G posTR

El diagnóstico de una C3G en riñones nativos:

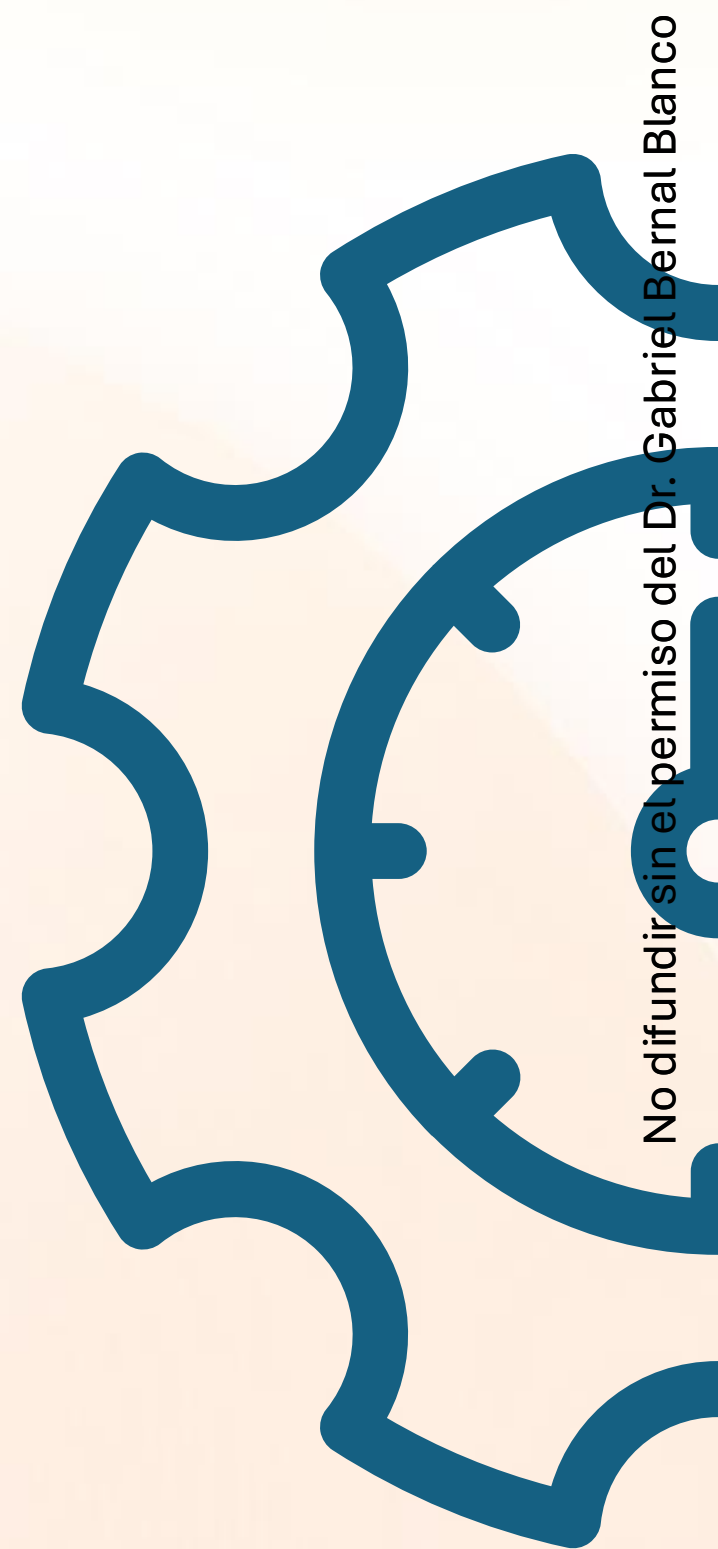
- A. Es una contraindicación para el trasplante renal por su alta tasa de recurrencia.
- B. La recurrencia en un primer trasplante contraindica el retrasplante.
- C. Solo se contraindica en caso de donante renal de vivo genéticamente relacionado.
- D. Todas son falsas.



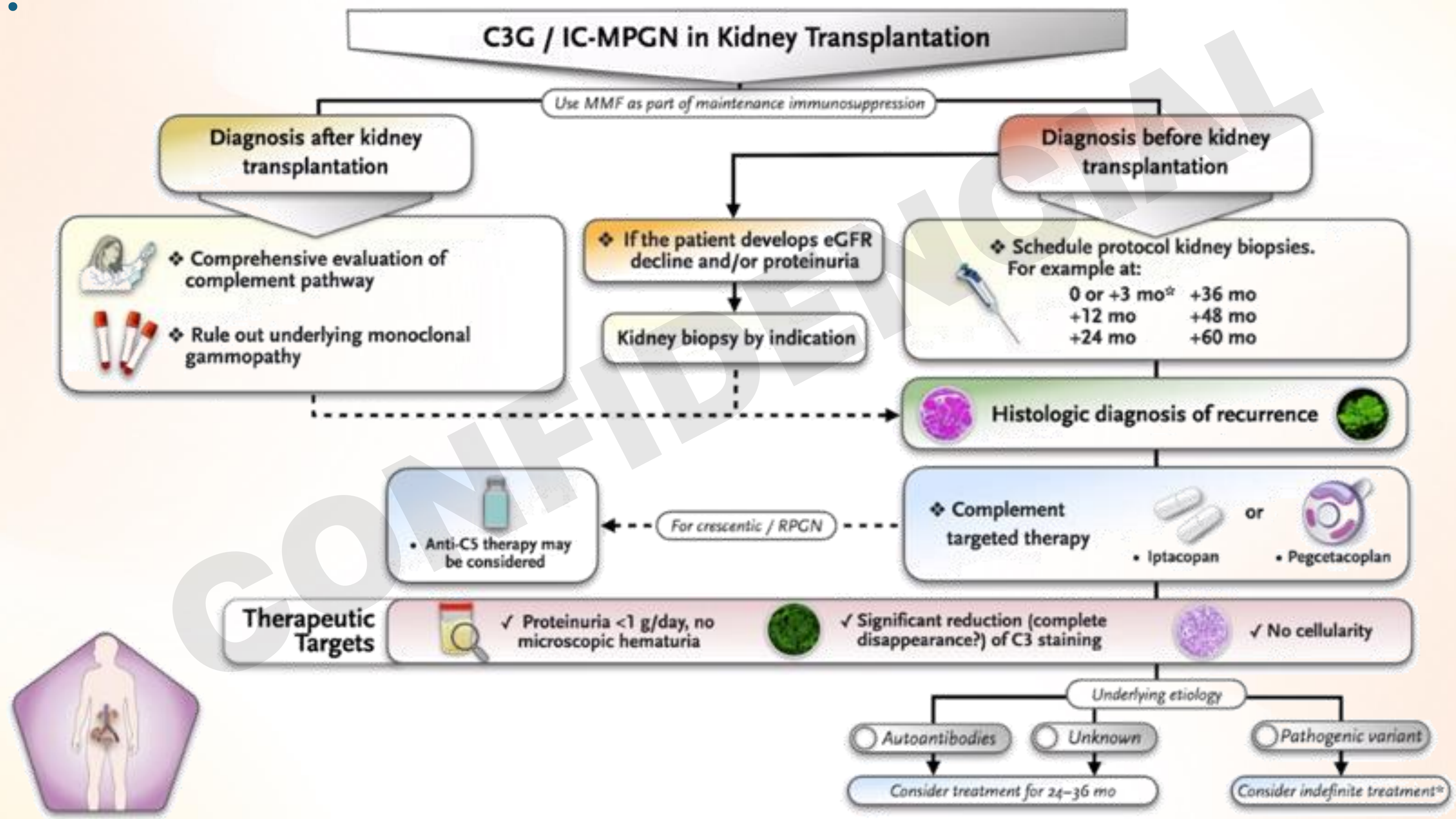
Pregunta 2 de recurrencia C3G posTR

Tras el TR de un paciente con C3G:

- A. Haremos biopsia renal solo por indicación clínica.
- B. Usaremos profilaxis desde el postrasplante inmediato con eculizumab.
- C. La presencia de depósitos inmunes no lleva aparejado peor pronóstico.
- D. El uso de pegcetacoplán o iptacopán lo iniciaremos al diagnóstico clínico o histológico de recurrencia.



Propuesta: ¿cómo manejar la C3G en el trasplante renal?



No difundir sin el permiso del Dr. Gabriel Bernal Blanco

Puntos para discusión de recurrencia C3G posTR



Biopsia

- ¿Solo por indicación clínica?
- ¿De protocolo?, ¿en qué momento?



Tratamiento con terapia dirigida a bloqueo del complemento

- ¿Esperamos a recidiva demostrada histológicamente?
- ¿Cabría su uso profiláctico, especialmente si hay base genética o en casos de retrasplante?

Conclusiones

- La C3G recurre de forma frecuente, con depósito precoz de C3 en biopsias y con carácter patológico.
- Como tratamiento en la C3G nativa ya aprobados, pegcetacoplán e iptacopán, y también en recurrencia postrasplante (disponibilidad no siempre fácil).
- No podemos predecir en quién va a recurrir, lo que repercute tanto en la indicación de profilaxis primaria como en la decisión de si suspender o no el tratamiento, así como en qué momento.



¡Muchas gracias!

CONFIDENCIAL